The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	造血器悪性疾患患者におけるWT1遺伝子産物に対するTh1型に偏位した液性免疫反応　Humoral immune responses with Th1-deviation against WT1 gene product in the patients with hematopoietic malignancies
Author(s)	呉, 非
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45357
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　呉（ウ）　非（フェ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　18476　号

学位授与年月日　平成16年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科分子病態医学専攻

学位論文名　**造血器悪性疾患患者におけるWT1遺伝子産物に対するTh1型に偏位した液性免疫反応**

Humoral immune responses with Th1-deviation against *WT1* gene product in the patients with hematopoietic malignancies

論文審査委員　（主査）
教　授　川瀬　一郎

（副査）
教　授　金倉　　譲　　教　授　平野　俊夫

論文内容の要旨

［目的］

Wilms腫瘍遺伝子（Wilms tumor gene；*WT1*）は小児の腎腫瘍であるWilms腫瘍の原因遺伝子として単離され、その*WT1*遺伝子は、細胞の増殖や分化、アポトーシス、あるいは器官形成に重要な働きを持つ転写因子をコードする。wild typeの*WT1*遺伝子は白血病や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome；MDS）等の造血器悪性腫瘍、あるいは、肺癌や乳癌等の固形癌の非常に多くで高発現している。最近、我々は、造血器悪性疾患患者中に健常人よりも高い頻度と高い抗体価でIgM型だけでなくIgG型のWT1抗体が検出されること、及び、そのWT1抗体はMDSの病期の進行に伴ってIgM型優位からIgG型優位に変化していくことを示した。このことは、WT1タンパクが患者中で免疫原性を有していること、及び、その患者中でWT1特異的な細胞性免疫反応（IgM型からIgG型へのクラススイッチを誘導）が生じていることを意味する。本研究においては、担癌患者におけるWT1などの腫瘍関連抗原（tumor associated antigen；TAA）に対する免疫応答をより深く理解することを目的として、造血器悪性腫瘍患者中で生じているWT1タンパクに対する液性免疫反応がTh1型かTh2型かを検討するために、IgG型WT1抗体のサブクラスを測定した。

［方法］

1) 72人の血液悪性疾患患者よりの血液を採取し、血清と末梢血単核球を分離した。コントロールとして40人の健康人より血液を採取した。
2) PBMCのWT1発現量をRT-PCR法を用いて測定した。
3) 血清のWT1抗体量をドットブロット法によって定量した。まずレファレンス血清＃223のWT1 IgG、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4値を、対照とする骨髄腫細胞由来精製ヒトIgG、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4の希釈系列の濃度の測定曲線から算定し、それぞれ98.4、28.7、87.2、3.7と2.5μg/mlと決定した。他の患者検体のIgG、IgG subclassは、レファレンス血清＃223の希釈系列の濃度の測定曲線を基に算定した。

［結果］

1) 67人の造血器悪性疾患患者の内65人（97.0%）のPBMCにWT1の高発現を認めたが、40人の健常人のPBMCでWT1の高発現を認めたものは1例もなかった。
2) 造血器悪性疾患患者においては、IgG型WT1抗体及びIgG1、IgG2、IgG3型WT1抗体が健常人より抗体価及び検出率の両方において有意に高かった。その内、AMLにおいてはIgG1型とIgG2型の、CMLではIgG1型とIgG3型の、MDSではIgG1型、IgG2型、IgG3型のWT1抗体が、それぞれ、健常人に比べて有意に高検出された。
3) CMLがCPからBCに進展するに従ってIgG1型及びIgG3型のWT1抗体の増加が認められた。
4) MDSがRAからRAEBやRAEB-tに病期が進むにつれて、IgG1型及びIgG3型WT1抗体の増加が認められた。

［総括］

造血器悪性疾患患者において*WT1*遺伝子産物WT1タンパクに対するTh1型に偏位した(IgG1、IgG2、及びIgG3)液性免疫反応が引き起こされることが示された。これは、これらの患者に対するWT1タンパクを標的とした抗腫瘍免疫療法を開発する上での理論的根拠となる。

論文審査の結果の要旨

Wilms tumor遺伝子（*WT1*）はほとんどの白血病やMDSなどの造血器悪性疾患や種々の固形癌で高発現しており、それらの疾患において*WT1*遺伝子は癌遺伝子としての役割を果していることが明らかとなっている。最近、造血器悪性疾患患者中に健常人よりも高い頻度と高い抗体価でIgM型だけでなくIgG型のWT1抗体が検出されることが示され、このことはWT1タンパクは免疫原性を有していること、および患者中でWT1特異的細胞性免疫反応が起こっていることを意味する。本研究は造血器悪性疾患患者においてWT1タンパクに対する液性免疫反応はTh1型かTh2型かを検討するために、IgG型WT1抗体のサブクラスを測定したものである。その結果、造血器悪性疾患患者において、IgG1、IgG2、IgG3型WT1抗体は健常人より有意に高く検出され、それに対してIgG4型WT1抗体の検出は健常人と有意差がなかった。また、CML、MDSにおいては病期が進展するに従って、IgG1、IgG2、あるいはIgG3型WT1抗体の増加が示された。これらの結果により、造血器悪性疾患患者におけるWT1タンパクに対する液性免疫反応はTh1型に偏位していることが明らかとなった。Th1型の免疫反応はCTL誘導などの細胞性免疫応答を促進するとされているため、本研究で得られた結果は現在推し進められつつあるWT1タンパクを標的とした癌免疫療法の妥当性を示している。

上記の成果は、担癌患者における癌抗原に対する免疫応答のより深い理解やその臨床応用に貢献できると思われる。よって学位の授与に値すると考えられる。